

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SIRTURO 100 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 100 mg bedakuiline eşdeğer 120,89 mg bedakuilin fumarat içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Her bir 100 mg tablet;

145 mg laktoz (monohidrat olarak- sığır kaynaklı)

1,61mg sodyum (Kroskarmelloz sodyum olarak) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Bir yüzünde "207" ve üzerinde "T" ve diğer yüzünde "100" baskısı olan, 11 mm çapında, beyazla neredeyse beyaz arası, yuvarlak, bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SIRTURO, en azından rifampisin ve izoniazide dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kaynaklı pulmoner tüberkülozu (TB) olan yetişkin ve adolesan (12 yaşından 18 yaşına kadar ve en azından 30 kg ağırlığında) hastalarda uygun bir kombinasyon rejiminin bir parçası olarak kullanım için endikedir.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımına ilişkin resmi kılavuz dikkate alınmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

SIRTURO ile tedavi, en azından rifampisin ve izoniazide dirençli *M. Tuberculosis kaynaklı* tüberküloz yönetiminde deneyimli olan bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Uygun kombinasyon rejimi seçilirken DSÖ kılavuzları dikkate alınmalıdır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

SIRTURO yalnızca, hastanın izolatının *in vitro* olarak duyarlı olduğu veya duyarlı olması muhtemel olduğu gösterilen diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde kullanılmalıdır. SIRTURO ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerin özel doz uyarıları için ilgili Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz.

SIRTURO'nun 'Direkt Gözlem Altında Tedavi' şeklinde uygulanması önerilmektedir.

SIRTURO'nun önerilen dozajı aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

Tablo 1: SIRTURO'nun önerilen dozajı

Popülasyon	Doz Önerisi
Yetişkinler (18 yaş ve üzeri)	1-2. haftalar: Günde bir kez 400 mg (4 adet 100 mg tablet) oral yoldan 3-24. haftalar: Haftada üç kez 200 mg (2 adet 100 mg tablet) (dozlar arasında en azından 48 saat ile) oral yoldan
Adölesanlar (12 yaşından 18 yaşına kadar ve en az 30 kg ağırlığında)	

Tedavi süresi

SIRTURO tedavisinin toplam süresi 24 haftadır. SIRTURO ile tedavi, iyileştirici bir tedavi sağlamak için 24 haftadan uzun süre gerekli görülmesi durumunda, yetişkinlerde tedaviye 40 haftaya kadar, haftada üç kez 200 mg dozunda devam edilebilir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

Unutulan dozlar

Hastalara, SIRTURO'yu kesinlikle belirtildiği gibi almaları ve tam tedavi süresini tamamlamaları tavsiye edilmelidir.

Tedavinin ilk iki haftası sırasında bir dozun unutulması durumunda, hastalar unutulan dozu telafi etmemeli ve normal doz programına devam etmelidir.

Üç haftadan sonra bir dozun unutulması durumunda ise, hastalar en kısa sürede unutulmuş dozu almalı ve ardından haftada üç kez rejimine devam etmelidir. SIRTURO'nun 7 günlük bir dönemdeki toplam dozu önerilen haftalık dozu aşmamalıdır (her alım arasında en azından 24 saat olacak şekilde).

Uygulama şekli:

Yemek ile birlikte alınması oral biyoyararlanımı yaklaşık iki kat arttırdığından SIRTURO bir yemek öğünü ile birlikte oral yoldan alınmalıdır (bkz. bölüm 5.2). SIRTURO tabletler bol miktarda su ile bütün olarak yutulmalı ve yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda SIRTURO için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). SIRTURO orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda SIRTURO kullanımı araştırılmamıştır ve bu popülasyonda önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliğine sahip hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) veya hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığında SIRTURO dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki veya 30 kg'ın altındaki çocuklarda SIRTURO'nun güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

SIRTURO, pulmoner TB'nin klinik belirti ve semptomlarına, uygun epidemiyolojik içeriğe göre ve uluslararası/yerel kılavuzlar ile uyumlu teşhis edilen, en azından rifampisin ve izoniazide dirençli *M. Tuberculosis kaynaklı* doğrulanmış veya olası tüberküloz hastalığı olan 12 yaşından büyük veya eşit ve en azından 30 kg ağırlığındaki adolesanlar için tedavi rejimine dahil edilebilir (bkz. Bölüm 4.1).

Geriyatrik popülasyon:

SIRTURO'nun yaşlı hastalarda kullanımına ilişkin sınırlı klinik veri mevcuttur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

SIRTURO, etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: Artan mortalite; QT uzaması

• **Artan mortalite:**

Plasebo kontrollü bir çalışmada, plasebo tedavi grubu (2/81, % 2,5) ile karşılaştırıldığında SIRTURO tedavi grubunda (9/79, % 11,4) artan ölüm riski görülmüştür. SIRTURO sadece başka bir etkili tedavi rejimi sağlanamadığında kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

• **QT uzaması:**

SIRTURO ile QT uzaması görülebilir. QT aralığını uzatan ilaçlar ile birlikte kullanılması ek bir QT uzamasına neden olabilir. EKG izlemi yapılmalıdır. Belirgin ventriküler aritmi ya da QTcF intervalinde 500 ms'den daha fazla uzama meydana gelme durumunda SIRTURO kullanılması bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

SIRTURO'nun aşağıdakileri tedavi etmek üzere kullanımına ilişkin klinik veri yoktur:

- Ekstrapulmoner Tüberküloz (örn. merkezi sinir sistemi, kemik)
- *M. tuberculosis* dışındaki mikobakteri türleri nedeniyle oluşan enfeksiyonlar
- *M. tuberculosis* ile latent enfeksiyon

İlaça duyarlı *Mycobacterium tuberculosis* tedavisi için kullanılan kombinasyon rejimlerinin bir bölümü olarak SIRTURO kullanımına ilişkin klinik veri yoktur.

Bedakuiline karşı direnç

Bedakuiline karşı direnç gelişimini önlemek için bedakuilin en azından rifampisin ve izoniazide dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kaynaklı pulmoner tüberküloz tedavisinde yalnızca resmi kılavuzlarca (örn. DSÖ) önerilen uygun bir kombinasyon rejimi içinde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

QT uzaması

SIRTURO QT aralığını uzatmaktadır. SIRTURO ile tedavi başlamadan önce ve QTc aralığını izlemek için bedakuilin tedavisinin başlamasından sonra her ay elektrokardiyografi çekilmesi gereklidir. Serum potasyum, kalsiyum ve magnezyum seviyelerine tedavi başladığında bakılmalı ve normal sınırlarda olmaması durumunda düzeltmeye yönelik gerekli önlemler alınmalıdır. QT uzamasının tespit edilmesi durumunda elektrolitlerin sürekli takip edilmesi gerekmektedir (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8).

Bedakuilin faydalarının potansiyel risklerden fazla olmaması durumunda, aşağıdaki durumlara sahip hastalarda SIRTURO tedavisine başlanması önerilmemektedir:

- Kalp yetmezliği;
- Fridericia metodu ile düzeltilen QT aralığı (QTcF) > 450 ms (tekrar elektrokardiyografi ile doğrulanan);
- Konjenital QT uzamasına ilişkin kişisel veya aile geçmişi;
- Devam eden hipotiroidizm veya hipotiroidizm geçmişi;
- Devam eden bradiaritmi veya bradiaritmi geçmişi;
- Torsade de Pointes geçmişi;
- Hipokalemi

Bedakuilinin, QTc aralığını uzatan diğer tıbbi ürünlerle (klofazimin, delamanid veya florokinolonlar dahil) birlikte uygulanması durumunda, QT uzaması üzerinde ilave etki beklenir (bkz. bölüm 4.5). SIRTURO ile tedavi, olumlu bir fayda risk değerlendirmesi ve EKG takibi sonrasında düşünülebilir..

Hastada aşağıdaki durumların gelişmesi durumunda SIRTURO tedavisi kesilmelidir:

- Klinik olarak anlamlı ventriküler aritmi
- 500 ms'den büyük QTcF aralığı (tekrar elektrokardiyografi ile doğrulanan).

Senkopun meydana gelmesi durumunda, herhangi bir QT uzamasını belirlemek için bir elektrokardiyografi alınmalıdır.

Hepatik güvenlik

Yetişkin ve pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, beraberinde kullanılan tedavi ile SIRTURO uygulaması sırasında transaminazlarda artış ve toplam bilirubinde $\geq 2 \times$ NÜS (Normalin Üst Sınırı) yükselmeler görülmüştür (bkz bölüm 4.8). Karaciğer enzimlerindeki artışların ortaya çıkması yavaş olduğundan ve 24 hafta boyunca aşamalı olarak arttığından

hastalar tedavi süresince izlenmelidir. Semptomlar ve laboratuvar testleri (ALT, AST, alkalen fosfataz ve bilirubin) tedaviye başlamadan aylık olarak ve gerekli şekilde izlenir. AST veya ALT'nin normalin üst limitinin 5 katını aşması durumunda, tedavi rejimi gözden geçirilmeli ve SIRTURO ve/veya beraberinde kullanılan herhangi bir hepatotoksik potansiyele sahip tedavi ürünü kesilmelidir.

Özellikle düşük karaciğer rezervine sahip hastalarda SIRTURO kullanılırken diğer hepatotoksik tıbbi ürünlerden ve alkolden kaçınılmalıdır.

Pediyatrik hastalar

30 ila 40 kg ağırlığındaki adölesanlarda, ortalama maruziyetin yetişkin hastalara kıyasla daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir (bkz. Bölüm 5.2). Bu durum, artan bir QT uzaması veya hepatotoksisite riski ile ilişkilendirilebilir.

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler

CYP3A4 indükleyicileri

Bedakuilin, CYP3A4 ile metabolize edilir. SIRTURO'nun ve orta veya güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin birlikte uygulanması, bedakuilin plazma konsantrasyonlarını azaltır ve SIRTURO'nun terapötik etkisini düşürebilir.

SIRTURO'nun efavirenz ve rifamisinler (yani rifampisin, rifapentin ve rifabutin) gibi sistemik olarak kullanılan orta veya güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte uygulanmasından bu nedenle kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Laktoz intoleransı ve laktaz eksikliği

SIRTURO, 145 mg laktoz (monohidrat olarak) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Her film kaplı tablet 1mmol (23mg) dan daha az sodyum içerir, yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bedakuilinin eliminasyonu *in vivo* olarak tam karakterize edilmemiştir. CYP3A4, *in vitro* olarak bedakuilinin metabolizmasına ve N-monodesmetil metabolitinin (M2) oluşumuna dahil olan temel CYP izoenzimidir. Bedakuilinin idrarla atılımı göz ardı edilebilir. Bedakuilin ve M2, P-glikoprotein substratları veya inhibitörleri değildirler.

CYP3A4 indükleyicileri

Sağlıklı yetişkinlerde tek doz bedakuilin ve günde bir kez rifampisin (güçlü indükleyici) etkileşim çalışmasında bedakuilin maruziyeti Eğrinin Altında Kalan Alan (EAA), % 52 oranında azalmıştır [%90 CI (-57; -46)]. Sistemik maruziyetteki düşüş nedeniyle, bedakuilinin terapötik etkisinin azalma olasılığından dolayı, bedakuilin ve sistemik olarak kullanılan orta veya güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin (örn. efavirenz, etravirin, rifampisin, rifapentin ve rifabutin dahil olmak üzere rifamisinler, karbamazepin, fenitoin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*]) birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Faz III çalışmasında, zayıf CYP3A4 indükleyici nevirapin ve SIRTURO'nun, HIV ile ko-enfekte hastalarda 40 haftaya kadar kombinasyon tedavisi kapsamında birlikte uygulanması, ortalama bedakuilin maruz kalmasında (EAA) HIV ko-enfeksiyonu olmayan bir alt gruba kıyasla hafif bir artışla sonuçlanmıştır. Ancak bu maruz kalma farkı, terapötik etkide bir azalmayla ilişkilendirilmemiştir. Dolayısıyla SIRTURO, zayıf CYP3A4 indükleyicileriyle birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekli değildir.

CYP3A4 inhibitörleri

SIRTURO ve CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanması, bedakuiline maruz kalma üzerinde klinik olarak ilgili bir etki sergilememektedir. Dolayısıyla SIRTURO ve CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanmasına izin verilmektedir ve doz ayarlaması gerekli değildir.

Sağlıklı yetişkinlerde bedakuilin ve ketakonazolün (potent CYP3A inhibitörü) kısa süreli birlikte uygulanması, ortalama bedakuiline maruz kalmayı (EAA) %22 artırmıştır [%90 GA (12; 32)]. Sağlıklı yetişkinlerde başka bir kuvvetli CYP3A4 inhibitörü klaritromisin ile tek doz bedakuilinin 10 gün birlikte uygulanması, ortalama bedakuiline maruz kalmayı (EAA) %14 artırmıştır [%90 GA (9; 19)]. CYP3A4 inhibitörleriyle uzun süreli birlikte uygulama sırasında bedakuilin üzerinde daha belirgin bir etki gözlemlenebilir.

Faz III çalışmasında, HIV ile ko-enfekte hastalarda bir kombinasyon tedavisi kapsamında SIRTURO ve lopinavir/ritonavirin uzun süreli birlikte uygulanması, 24. Haftadaki ortalama bedakuiline maruz kalmayı, HIV ko-enfeksiyonu olmayan bir alt gruba kıyasla hafif derecede artırmıştır. Doz ayarlaması gerekli değildir.

Açık etiketli Faz Iİb çalışmasında da 24 haftaya kadarki bir kombinasyon tedavisi kapsamında klofazimin ve SIRTURO'nun uzun süreli birlikte uygulanması, bedakuiline maruz kalmayı etkilememiştir.

Diğer antitüberküloz tıbbi ilaçları

Sağlıklı yetişkinlerde SIRTURO'nun izoniazid/pirazinamid ile birlikte kısa süreli kullanımı, bedakuilin, izoniazid veya pirazinamide maruziyette (EAA) klinik açıdan ilgili değişikliklere neden olmamıştır. SIRTURO ile birlikte kullanım sırasında izoniazid veya pirazinamidde doz ayarlaması gerekli değildir.

Tüberkülozu (TB) olan yetişkinlerdeki plasebo kontrollü klinik çalışmada, SIRTURO'nun birlikte kullanımının etambutol, kanamisin, pirazinamid, ofloksasin veya sikloserinin farmakokinetikleri üzerinde önemli etkiye sahip olmadığı gözlenmiştir.

QT aralığını uzatan tıbbi ilaçlar

Yetişkinlerde yürütülen açık etiketli bir Faz Iİb çalışmasında, 24. haftada eş zamanlı olarak klofazimin kullanan 17 hastada QTcF'de ilave artışlar gözlenmiştir (referans QTcF'den ortalama değişiklik 31,9 ms iken, eş zamanlı klofazimin kullanmayan hastalarda 12,3 ms idi). Faz III çalışmasında, klofazimin ve levofloksasin SIRTURO ile birlikte verildiğinde QTcF'de ek artışlar gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Sağlıklı yetişkinlerde bedakuilin ve ketakonazolün bir etkileşim çalışmasında, kombinasyon halinde bedakuilin ve ketakonazol ile tekrar dozlama sonrasında, ilaçların ayrı ayrı tekrar dozlamasından sonrasına kıyasla QTcF üzerinde daha büyük bir etkileşim gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yürütülmüştür.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

SIRTURO'nun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrasepsiyon gerekliliğine işaret edecek yeterli bilgi mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda SIRTURO kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesiyle ilgili doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etki göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

İhtiyati tedbir olarak, terapinin faydasının risklerden fazla olmaması durumunda gebelik sırasında SIRTURO kullanımından kaçınılmalıdır.

Risk Özeti

Gebe kadınlarda SIRTURO kullanımına ilişkin yayınlanmış literatürden elde edilen mevcut veriler, ilaca bağlı majör doğum defekti, düşük veya advers maternal veya fetal sonuç riskini değerlendirmek için yetersizdir. Gebelik sırasında aktif TB (tüberküloz) ile ilişkili riskler vardır (bkz. Klinik Değerlendirmeler).

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmaları, EAA (eğri altındaki alan) karşılaştırmalarına dayalı olarak klinik dozun 6 katına kadar maruziyetlerde organogenez sırasında gebe sıçanlara ve tavşanlara oral bedakuilin uygulamasının fetüse zarar verdiğine dair bir kanıt ortaya koymamıştır (bkz. Hayvan Verileri).

Belirtilen popölasyonlar için majör doğum defektleri ve düşüklerin tahmini arka plan riski bilinmemektedir. Tüm gebeliklerde doğum kusuru, kaybı veya diğer olumsuz sonuçlar için bir arka plan riski vardır.

Klinik Değerlendirmeler

Hastalıkla İlişkili Maternal ve/veya Embriyo/Fetal Risk

Gebelikte aktif TB, maternal anemi, sezaryen doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, doğum asfiksisi ve perinatal bebek ölümü gibi olumsuz maternal ve neonatal sonuçlarla ilişkilidir.

Hayvan Verileri

Gebe sıçanlar organogenez döneminde (6 ila 17. gebelik günleri dahil) 5, 15 ve 45 mg/kg (EAA karşılaştırmalarına göre klinik dozun yaklaşık 0,7, 2 ve 6 katı) bedakuilin ile tedavi edilmiştir. Gebe tavşanlar, organogenez döneminde (6 ila 19. gebelik günleri dahil) 10, 30 ve 100 mg/kg (EAA karşılaştırmalarına göre klinik dozun yaklaşık 0,05, 0,2 ve 1,5 katı) bedakuilin ile tedavi edilmiştir. Sıçanlarda veya tavşanlarda, EAA karşılaştırmalarına dayalı olarak klinik doz maruziyetlerinin 6 katına kadar doz maruziyetlerinde embriyotoksik etki bulunmamıştır.

Laktasyon dönemi

Bedakuilin insan sütüyle atılmaktadır. Yayınlanan sınırlı sayıda literatürde, insan sütündeki bedakulin konsantrasyonunun annenin plazmasına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Emzirilen bir bebekte, tek bir rastgele plazma bedakulin konsantrasyonu, annenin plazma konsantrasyonuna benzer; annenin sütünde yüksek konsantrasyonda bedakulin olmakla beraber sütün plazmaya oranının ise 14:1 olmuştur. Bu, hayvan çalışmalarından elde edilen verilerle tutarlıdır (bkz. bölüm 5.3). Mevcut bilgiler emzirilen bebeklerdeki sistemik maruziyetin bedakuilin ile tedavi edilen emziren annelerde gözlenenlere benzer seviyelere ulaşabileceğini göstermektedir. Bu maruziyetin klinik sonuçları bilinmemektedir. Bedakulin tedavisi alan kadınlar emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Bedakuilin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insanlarda veri mevcut değildir. Dişi sıçanlarda bedakuilin tedavisinin üreme veya fertilite üzerinde bir etkisi yoktur; ancak erkek sıçanlarda bazı etkiler gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bedakuilin, araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkiye sahip olabilir. Bazı hastalarda bedakuilin kullanımına bağlı baş dönmesi bildirilmiştir ve hastanın araç veya makine kullanma kabiliyeti değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

SIRTURO'ya yönelik advers reaksiyonlar, 8 hafta veya 24 hafta boyunca SIRTURO alan 335 yetişkin hastadaki Faz IIb klinik çalışma verilerinden (kontrollü ve kontrolsüz, C208 ve C209) tanımlanmıştır. 40 hafta veya 28 hafta SIRTURO alan 354 hasta dahil olmak üzere Faz III aktif kontrollü çalışmada yeni advers reaksiyon belirlenmemiştir. Bu çalışmalarda hastalar, SIRTURO'yu başka antimikobakteriyel ilaçlar ile kombinasyon halinde almıştır.

Açık etiketli Faz III çalışmalarında SIRTURO tedavisi sırasında raporlanan en sık görülen advers reaksiyonlar, QT uzaması (SIRTURO grubunda %61'e karşı kontrol grubunda %56), bulantı (%54'e karşı %63), kusma (%54'e karşı %62), artralji (%45'e karşı %33), transaminazlarda artış (%30'a karşı %29), baş dönmesi (%18'e karşı %21) ve baş ağrısıdır (%17'ye karşı %18). İlgili advers reaksiyonlar için SIRTURO ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerine de bakınız.

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

SIRTURO ile tedavi edilen yetişkin hastalarda, Faz II ve Faz III çalışmalarında raporlanan güvenlik verilerine dayanan SIRTURO'ya yönelik advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Bu advers reaksiyonlar sistem-organ sınıflaması ve görülme sıklıklarına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Sıklık Kategorisi ^a	Advers Reaksiyonlar
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı, kusma
	Yaygın	Diyare
Hepato-biliyer hastalıklar	Çok yaygın	Transaminaz artışı ^{b,c}
	Çok yaygın	Artralji

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Miyalji
Araştırmalar	Çok yaygın	Elektrokardiyografi QT uzaması ^d

^a İlk 16 hafta (yoğun faz) yüksek dozlu isoniazid ve protionamid ile takviye edilen, 40 haftalık SIRTURO, levofloksasin, klofazimin, etambutol ve pirazinamid oral tedavisi Faz III çalışma STREAM Aşama 2'den elde edilen sıklıklar

^b"Transaminaz artışı" ile gösterilen terimler, AST artışı, ALT artışı, hepatik enzimde artış, anormal karaciğer fonksiyonu, hipertransaminazemive transaminaz artışını kapsar (bkz. aşağıdaki bölüm).

^c Kontrollü Faz IIb çalışmasında artan transaminazların insidansı Yaygındı (SIRTURO grubunda %6,9 ve plasebo kontrolünde %1)

^d Kontrollü Faz IIb çalışmasında uzayan QT insidansı Yaygındı (SIRTURO grubunda %2,9 ve plasebo kontrolünde %3,8).

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

QT uzaması

Yetişkin tüberküloz hastalarındaki SIRTURO klinik çalışmaları, tedavi süresince hafif bir (<10 ms) QTcF artışının, majör bedakuilin metaboliti olan M2'ye atfedilebilir olduğunu göstermektedir. Diğer QT uzatıcı ilaçlar (örn. klofazimin, delamanid veya florokinolonlar) ile kombinasyon halinde, ilaveden daha fazla olmayan bir QTc aralığı uzaması gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.5).

Kontrollü Faz IIb çalışmasında (C208), QTcF'de başlangıç değerlerinden ortalama artışlar, ilk tedavi değerlendirmesinden itibaren gözlenmiştir (SIRTURO için 1. Haftada 9,9 ms ve plasebo için 3,5 ms). 24 haftalık SIRTURO tedavisi sırasında QTcF'deki en yüksek ortalama artış (18. haftada) plasebo grubundaki 6,2 ms'ye kıyasla 15,7 ms'di. SIRTURO tedavisinin sonunda, QTcF kademeli olarak azalmıştı ve 60. hafta çalışmasına göre plasebo grubundaki ortalama değere benzerdi. (bkz. bölüm 4.4).

Tedavi opsiyonu olmayan hastaların klofazimin dahil olmak üzere pulmoner tüberkülozu tedavi etmek için kullanılan diğer QT uzatan tıbbi ürünleri aldıkları Faz IIb açık etiketli çalışmasında (C209), SIRTURO ile eş zamanlı kullanımı, ek QT uzamasına neden olmuştur. Başka bir QT uzatan ilaç olmadan SIRTURO alan hastalarda, QTcF aralığı süresi 480 ms'nin üzerinde olan

hasta bulunmuyordu ve en azından iki başka QT uzatan ilaç kullanan hastalarda QTcF aralığı süresi 500 ms'nin üzerinde olan bir hasta bulunmaktaydı.

SIRTURO ve aktif kontrol tedavi gruplarının hem klofazimin hem bir florokinolon aldığı, 40 haftalık, kontrollü Faz III çalışmasında ortalama QTcF, bir düzlüğe ulaşılan ve ilave QT uzamasının görüldüğü ilk 10 ila 14 haftalık bir sürede başlangıca göre kademe kademe artmıştır. Başlangıca göre en yüksek ortalama QTcF artışı, SIRTURO içeren grup için 34,5 ms ve SIRTURO içermeyen grup için 29,9 ms idi. Tedavi süresince ortalama QTcF artışı, kontrole kıyasla SIRTURO içeren grupta 10 ms'den az bir değerde daha yüksekti. Tedavi tamamlandığında ortalama QTcF, sürekli azalmıştır. SIRTURO içermeyen kontrol grubundaki %7,4'e kıyasla SIRTURO içeren gruptaki hastaların %5,2'sinde ≥ 500 ms QTcF değerleri gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Yüksek transaminazlar

Çalışma C208'de (Aşama 1 ve 2), en azından 3 x NÜS (Normalin Üst Sınırı) transaminaz artışları, plasebo tedavi grubu ile karşılaştırıldığında (6/104 [% 5,8]) SIRTURO tedavi grubunda (11/101 [% 10,9]) daha sık gelişmiştir. SIRTURO tedavi grubunda, bu artışların çoğu 24 haftalık tedavi sırasında meydana gelmiştir ve tersine çevrilebilir. C208 çalışmasının 2. aşamasının araştırma fazı sırasında, plasebo tedavi grubundaki 1/80 (% 1,3) hastayla karşılaştırıldığında SIRTURO tedavi grubunda yüksek transaminazlar 7/78 (% 9,0) hastada rapor edilmiştir.

STREAM Aşama 2 çalışmasında, 40 haftalık aktif kontrol grubundaki 59/202 (%29,2) hastaya kıyasla 40 haftalık SIRTURO tedavi grubunda 63/211 (%29,9) hastada artan transaminazlar bildirilmiştir

Pediyatrik popülasyon

Bedakuilinin güvenlik değerlendirilmesi, en azından rifampisin ve izoniazide dirençli *M. tuberculosis* kaynaklı doğrulanmış veya muhtemel pulmoner tüberkülozu olan 14 yaşından büyük veya eşit 15 adölesandan alınan verilere dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

SIRTURO ile kasıtlı veya kaza ile akut doz aşımı vakaları klinik çalışmalar sırasında rapor edilmemiştir. 44 sağlıklı yetişkinin tek 800 mg SIRTURO dozu aldığı bir çalışmada, advers reaksiyonlar önerilen dozdaki klinik çalışmalarda gözlemlenenlerle uyumlu bulunmuştur (bkz. bölüm 4.8).

SIRTURO ile akut doz aşımının tedavisine ilişkin deneyim söz konusu değildir. Kasıtlı veya kazara doz aşımı durumunda yaşamsal belirtilerin izlenmesi ve elektrokardiyografi (QT aralığı) izlemesi dahil olmak üzere temel yaşamsal fonksiyonları desteklemeye yönelik genel önlemler alınmalıdır. Daha ileri yönetim, klinik olarak belirtildiği gibi veya mevcutsa ulusal zehir merkezi tarafından önerildiği şekilde yapılmalıdır. Bedakuilinin protein bağlanma oranı yüksek olduğundan, diyalizin bedakuilini plazmadan anlamlı şekilde uzaklaştırılabilme ihtimali düşüktür. Klinik izleme göz önünde bulundurulmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antimikobakteriyeller, tüberküloz tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar
ATC kodu: J04AK05

Etki mekanizması

Bedakuilin, diarilkinolindir. Bedakuilin, özellikle *M. Tuberculosis*’deki enerji oluşumu için gerekli bir enzim olan mikobakteriyel ATP (adenozin 5'-trifosfat) sentazı inhibe eder. ATP sentazının inhibisyonu, çoğalan veya stabil durumda olan tüberküloz bakterileri için bakterisid etkilere yol açar.

Farmakodinamik etkiler

Bedakuilin, ≤ 0.008 ila 0.25 mg/L aralığında minimal inhibitör konsantrasyonu (MIK) ile *M. Tuberculosis* kompleks şuşlarına karşı aktiviteye sahiptir. *N*-monodesmetil metabolitinin (M2), ana bileşikle karşılaştırıldığında insanlardaki daha düşük ortalama maruziyeti (% 23 ila % 31) ve daha düşük antimikrobiyal aktivitesi (3 ila 6 kat düşük) göz önünde bulundurulduğunda klinik etkililiğe anlamlı şekilde katkıda bulunması beklenmemektedir.

Primer peritoneal makrofajlarda ve makrofaj benzeri hücre dizisinde bedakuilinin intraselüler bakterisid aktivitesi, ekstraselüler aktivitesinden yüksek bulunmuştur. Bedakuilin ayrıca dormant (stabil durumda olan) tüberküloz bakterilerine karşı bakterisittir. TB enfeksiyonuna yönelik fare modelinde, bedakuilin bakterisid ve sterilize edici aktivite göstermiştir.

Bedakuilin, pek çok tüberküloza neden olmayan mikobakteriyel türler için bakteriyostatiktir. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium flavescens* ve mikobakteriyel olmayan türler inherent olarak bedakuiline dirençli olarak kabul edilmektedir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Terapötik dozlarla ulaşılan konsantrasyon aralığında hastalarda farmakokinetik/farmakodinamik ilişki gözlenmemiştir.

Direnç mekanizması

Bedakuilin'in minimal inhibitör konsantrasyonlarını (MIK) etkileyen, kazanılmış direnç mekanizmaları, ATP sentaz hedefini kodlayan *atpE* genindeki ve *MmpS5-MmpL5* dışarı akış pompasında ekspresyonu düzenleyen *Rv0678* genindeki mutasyonları kapsar. Klinik öncesi çalışmalarda ortaya çıkan hedef temelli mutasyonlar, bedakuilin minimal inhibitör konsantrasyonlarında (MIK) 0,25 ila 4 mg/L aralığında 8 ila 133 kat artışa neden olmuştur. Dışarı akış pompası temelli mutasyonlar klinik öncesi ve klinik çalışma izolatlarında görülmüştür. Bunlar bedakuilin minimal inhibitör konsantrasyonlarında (MIK) 0,25 ila 0,5 mg/L aralığında 2 ila 8 kat artışa neden olmuştur. Fenotipik olarak bedakuiline dirençli olan izolatların büyük bir bölümü klofamizine karşı çapraz direnç gösterir. Klofazimine dirençli izolatlar ise bedakuiline karşı hâlâ duyarlı olabilirler.

Başlangıçtaki yüksek MIK değerlerinin, başlangıçta *Rv0678* kökenli mutasyon varlığının ve/veya başlangıç sonrasında artmış bedakuilin MIK değerlerinin mikrobiyolojik sonuçlar üzerindeki etkisi yeterince bilinmemektedir; bunun nedeni, klinik çalışmalarda bu tür vakaların insidansının düşük olmasıdır.

Duyarlılık testi kırılma noktaları

Bedakuilin için Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Avrupa Komitesi (EUCAST) tarafından, duyarlılık testine yönelik MIC (minimum inhibe edici konsantrasyon) yorumlayıcı kriterleri

belirlenmiştir ve şu adreste listelenmektedir: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Yaygın olarak duyarlı türler:

Mycobacterium tuberculosis

Yapısal olarak dirençli organizmalar :

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

Mycobacterium flavescens

Mikobakteriyel olmayan türler

Klinik öncesi güvenlik verileri

Bedakuilin veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Faz IIb, plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir çalışmada (C208), ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlara veya florokinolonlara dirençli hastalar dahil, en azından rifampisin ve izoniazide dirençli *M. Tuberculosis* kaynaklısputum smear-pozitif pulmoner tüberküloz tanısı yeni konmuş yetişkin hastalarda SIRTURO'nun antibakteriyel aktivitesi, güvenliliği ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Hastalar, etionamid, kanamisin, pirazinamid, ofloksasin ve sikloserin/terizidondan oluşan tercih edilen beraberinde kullanılan 5 ilaçlı tedavi ile kombinasyon halinde 24 hafta boyunca SIRTURO (N = 79) veya plasebo (N = 81) almıştır. SIRTURO ilk 2 hafta boyunca günde bir kez 400 mg ve sonraki 22 hafta boyunca ise haftada 3 kez 200 mg olarak uygulanmıştır. 24 haftalık araştırma süresi sonrasında beraberinde kullanılan tedavi, 18 ila 24 aylık toplam tedavisini tamamlamak üzere devam edilmiştir. Final değerlendirme 120. Haftada gerçekleştirilmiştir. ITT (tedavi etme girişimi) popülasyonu için ana demografikler şöyledir: % 63,1'i erkek, medyan yaş 34, % 35'i Siyahi ve %15'i HIV pozitifdir. Hastaların % 58'inde bir akciğerde ve % 16'sında ise iki akciğerde kavitasyon görülmüştür. Direnç statüsü tam karakterize edilen mITT (modifiye edilmiş tedavi etme girişimi) popülasyonundaki hastalar için, % 76'sı (85/112) rifampisin ve izoniazide dirençli *M. tuberculosis* suşu ile ve % 24'ü (27/111) ise ayrıca ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlara veya florokinolonlara dirençli *M. tuberculosis* suşuyla enfekteydi.

SIRTURO veya plasebo tedavisi sırasında primer sonuç parametresi, sputum kültürü konversiyon zamanıydı (ilk SIRTURO alımı ve en azından 25 gün aralıkla alınan sputumdan iki ardışık negatif MGIT [Mikobakteri Büyüme Gösterge Tüpü] kültürü arasındaki süre) (konversiyona kadar medyan süre SIRTURO grubu için 83 gün ve plasebo grubu için ise 125 gündü (risk oranı, % 95 CI: 2,44 [1.57; 3.80]), $p < 0,0001$).

SIRTURO grubunda, kültür konversiyonuna kadar geçen sürede fark görülmemiş veya çok az fark görülmüştür ve rifampisin ve izoniazide dirençli *M. tuberculosis* suşu olan hastalar ve ayrıca ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlara veya florokinolonlara dirençli *M. tuberculosis* suşu olan hastalar arasında kültür konversiyon oranları gözlenmiştir.

24. haftada ve 120. haftadaki yanıt oranları (tüm terapinin sonlandırılmasından sonra yaklaşık 6 ay) Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: C208'deki Kültür Konversiyon Durumu				
Kültür Konversiyon Durumu, n (%)	mITT Popülasyonu			
	N	SIRTURO/ Beraberinde kullanılan tedavi	N	Plasebo/BR
24. Haftadaki genel yanıt verenler	66	52 (% 78,8)	66	38 (% 57,6)
Rifampisin ve izoniazide dirençli <i>M. tuberculosis</i> suşu olan hastalar	39	32 (% 82,1)	45	28 (% 62,2)
Rifampisin ve izoniazide ve ayrıca ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlara veya florokinolonlara dirençli <i>M. tuberculosis</i> suşu olan hastalar	15	11 (% 73,3)	12	4 (% 33,3)

24. Haftada genel yanıt vermeyenler*	66	14 (% 21,2)	66	28 (% 42,4)
120. Haftadaki genel yanıt verenler	66	41 (% 62,1)	66	29 (% 43,9)
Rifampisin ve izoniazide dirençli <i>M. tuberculosis</i> suşu olan hastalar	39 ^b	27 (% 69,2)	46 ^{b,c}	20 (% 43,5)
Rifampisin ve izoniazide ve ayrıca ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlara veya florokinolonlara dirençli <i>M. tuberculosis</i> suşu olan hastalar	15 ^b	9 (% 60,0)	12 ^b	5 (% 41,7)
120. Haftada genel yanıt vermeyenler ^a	66	25 (% 37,9)	66	37 (% 56,1)
<i>Konvert olamama</i>	66	8 (% 12,1)	66	15 (% 22,7)
<i>Nüks^d</i>	66	6 (% 9,1)	66	10 (% 15,2)
<i>Kesilmiş, ancak konvert olmuş</i>	66	11 (% 16,7)	66	12 (% 18,2)

^a Çalışma sırasında ölen veya çalışmaya devam etmeyen hastalar yanıt vermeyen olarak kabul edilmiştir.

^b Merkezi laboratuvar ilaç duyarlılığı test sonuçlarına dayanarak direnç kapsamı mITT popülasyonundaki 20 hasta için mevcut değildi (SIRTURO grubunda 12 ve plasebo grubunda 8). Bu hastalar, *M. tuberculosis* suşuna direnç kapsamına göre alt grup analizinin dışında tutulmuştur.

^c Merkezi laboratuvar ilaç duyarlılık testi sonuçları 24 haftalık ara analiz sonrasında bir ek plasebo deneği için mevcuttur.

^d Nüks, bu çalışmada, balgam kültüründe konversiyon öncesini takiben tedavi sonrasında veya sırasında pozitif balgam kültürü olarak tanımlanmıştır.

Çalışma sırasında, SIRTURO tedavi grubundaki (N=79) hastaların %12,7'si (10/79) ölürken plasebo grubundaki (N=81) hastaların %3,7'si (3/81) ölmüştür. Bir ölüm, SIRTURO uygulaması sırasında meydana gelmiştir. Geriye kalan dokuz hasta için ölüme kadar geçen medyan süre, son SIRTURO alımından sonra 344 gündü. SIRTURO tedavi grubunda, araştırmacı tarafından bildirildiği üzere en yaygın ölüm nedeni tüberkülozdu (5 hasta). Geriye kalan SIRTURO hastalarındaki ölüm nedenleri değişiklik göstermiştir. Çalışma sırasında, ölen hastaların hiçbirinde öncül anlamlı QTcF uzaması veya klinik olarak anlamlı disritmi kanıtlarına rastlanmamıştır.

Çalışma C209'da, tarama öncesinde 6 ay içerisinde sputum smear pozitif olan 233 yetişkin hastadaki ayrı tedavi rejiminin bir parçası olarak açık etiketli SIRTURO ile 24 haftalık tedavinin güvenlilik, tolerabilite ve etkililiği değerlendirilmiştir. Bu çalışma, üç direnç kategorisinin tümündeki *M. tuberculosis* suşu olan hastaları kapsamıştır (rifampisin ve izoniazide, ayrıca ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlara veya florokinolonlara dirençli, ve ayrıca ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlara veya florokinolonlara dirençli).

Primer etkililik bitim noktası, SIRTURO tedavisi sırasında sputum kültür konversiyonuna kadar geçen süreydi (medyan 57 gün, yeterli veriye sahip 205 hasta için). 24. haftada sputum kültür konversiyonu 163/205 (%79,5) hastada görülmüştür. 24. haftadaki konversiyon oranları sadece rifampisin ve izoniazide dirençli *M. Tuberculosis* izolatlı hastalarda en yüksek (% 87,1; 81/93), rifampisin, izoniazid, ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlara veya florokinolonlara dirençli *M. Tuberculosis* kaynaklı pulmoner tüberkülozlu hastalarda % 77,3 (34/44) ve rifampisin, izoniazid, ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlara veya florokinolonlara dirençli *M. Tuberculosis* izolatlı hastalarda en düşüktü (% 54,1; 20/37). Merkezi laboratuvar ilaç duyarlılığı test sonuçlarına dayanarak direnç kapsamı mITT popülasyonundaki 31 hasta için mevcut değildi. Bu hastalar, *M. tuberculosis* suşuna direnç kapsamına göre alt grup analizinin dışında tutulmuştur.

120. haftada sputum kültür konversiyonu 148/205 (% 72,2) hastada görülmüştür. 120. haftadaki konversiyon oranları sadece rifampisin ve izoniazide dirençli *M. tuberculosis* izolatlı hastalarda en yüksek (% 73,1; 68/93), rifampisin, izoniazid, ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlara veya florokinolonlara dirençli *M. Tuberculosis* kaynaklı pulmoner tüberkülozlu hastalarda % 70,5 (31/44) ve rifampisin, izoniazid, ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlara veya florokinolonlara dirençli *M. Tuberculosis* izolatlı hastalarda en düşüktü (% 62,2; 23/37).

24. haftada ve 120. haftada, yanıt veren oranları arka plan rejiminde 3 veya daha fazla etkin madde kullanan (*in vitro*) hastalar için daha yüksekti.

Faz IIb açık etiketli çalışmada (C209), % 6,9 (16/233) hasta ölmüştür. Araştırmacı tarafından rapor edilen en yaygın ölüm nedeni tüberkülozdu (9 hasta). Tüberkülozdan ölen bir hasta dışında tüm hastalar konvert olmamıştır veya nüks gelişmiştir. Kalan hastalardaki ölüm nedenleri değişiklik göstermektedir.

Faz III, açık etiketli, çok merkezli, aktif kontrollü, randomize bir çalışma olan STREAM Aşama 2, isoniazid ve/veya ikinci basamak enjekte edilebilir ajanlar veya florokinolonlara (ancak ikisine birden değil) ek olarak direnç varlığında ve yokluğunda, en azından rifampisine dirençli olan *M. tuberculosis*'in yol açtığı sputum smear pozitif pulmoner tüberküloz hastalarında 40 hafta boyunca diğer oral anti-TB ilaçlarıyla birlikte uygulanan SIRTURO'nun etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Hastalar dört tedavi grubundan birine randomize edilmiştir:

- Grup A (N=32), tavsiye edilen 20 aylık süreyle 2011 DSÖ tedavi kılavuzları uyarınca lokal olarak kullanılan tedavi.
- Grup B (N=202), ilk 16 hafta (yoğun faz) enjekte edilebilir kanamisin, yüksek dozlu isoniazid ve protionamid ile takviye edilen, 40 haftalık moksifloksasin veya levofloksasin, klofazimin, etambutol, pirazinamid kontrol tedavisi
- Grup C (N=211), ilk 16 hafta (yoğun faz) yüksek dozlu isoniazid ve protionamid ile takviye edilen, 40 haftalık SIRTURO, levofloksasin, klofazimin, etambutol ve pirazinamid oral tedavisi.
- Grup D (N=143), ilk 8 hafta (yoğun faz) enjekte edilebilir kanamisin ve daha yüksek bir isoniazid dozuyla takviye edilen, SIRTURO, levofloksasin, klofazimin ve pirazinamid içeren 28 haftalık bir tedavi

SIRTURO ilk 2 hafta boyunca günde bir kez 400 mg ve müteakip 38 hafta (Grup C'de) veya 26 hafta (Grup D) boyunca haftada 3 kez 200 mg olarak uygulanmıştır. Tüm gruplarda araştırmacının kanaatine göre tedavi rejiminde değişikliklere izin verilmiştir. Tüberküloz tedavisine yönelik standart tedavideki değişiklikler nedeniyle Grup A ve D'ye alım erken durdurulmuştur.

Birincil amaç olarak, 76 haftada Grup C’de olumlu bir etkililik sonucu elde eden hastaların oranının, Grup B’deki orana denk olup olmadığı değerlendirilmiştir. Birincil etkililik sonucu ölçütü, 76. Haftada olumlu bir etkililik sonucu elde eden hastaların oranı olmuştur. 76. Haftadaki olumlu bir sonuç, art arda son 2 kültürün negatif olması ve olumsuz sonuç olmaması olarak tanımlanmıştır. 76. Haftadaki olumsuz bir sonuç tedavideki klinik olarak ilgili değişiklikler, tüm nedenlere bağlı mortalite, son 2 kültür sonucundan en azından 1’inin pozitif olması ve 76. Hafta penceresinde kültür sonucunun olmamasını kapsamıştır.

Genel çalışma popülasyonunda (N=588) %59,9’u erkekti, medyan yaş 32,7 yaşı, %47,3’ü Asyalı, %36,6’sı Siyahi, %16,2’si Beyazdı ve %16,5’i HIV ile ko-enfekteydi. Çoğu hastada kavitasyon (%73,1) varken hastaların %55,3’ünde birden çok kavite vardı. Birincil etkililik popülasyonundaki 643 hastada (taramada veya randomizasyonda *M. tuberculosis* için pozitif bir kültüre sahip olan hastalar olarak tanımlanan mITT popülasyon), hastaların *M. tuberculosis* izolatlarının %12,5’i, isoniazide duyarlıyken rifampisine dirençli, %76,4’ü en azından rifampisin ve isoniazide dirençli ve %11’i rifampisin, isoniazid ve ikinci basamak enjekte edilebilirler ya da florokinolonlara dirençli bulunmuştur.

Tablo 4’te STREAM Aşama 2 Faz III çalışmasında 76. Haftada olumlu veya olumsuz bir sonuç elde eden hastaların oranı gösterilmektedir. 76. Haftada olumlu bir sonuç elde eden hastaların oranı Grup C’de %82,7 iken Grup B’de %71,1 idi. Her iki grupta olumsuz bir sonucun ana nedeni, atanan tedavi rejiminin uzatılması veya modifikasyonu olmuştur. Çalışmanın sınırlılıkları arasında açık etiketli tasarımı yer almıştır; tedavi başarısızlığı, rekürans veya ciddi toksisite durumunda, atanan tedavi rejimlerinde değişikliklere izin verilmiştir.

Tablo 4: STREAM Aşama 2’de (Faz III Çalışma) Birincil Analiz

	mITT Popülasyon	
	SIRTURO ^a (N=196)	Aktif Kontrol ^b (N=187)
76. Haftada olumlu sonuç n (%)	162 (82,7)	133 (71,1)
76. Haftada olumsuz sonuç n (%)	34 (17,3)	54 (28,9)
76. Haftanın sonuna kadar olumsuz sonucun nedenleri ^c		
Modifiye edilmiş veya uzatılmış tedavi	16 (8,2)	43 (23,0)
76. Hafta penceresinde kültür sonucu olmaması	12 (6,1%)	7 (3,7)
76. Haftanın sonuna kadar ölüm	5 (2,6)	2 (1,1)
76. Haftada son 2 kültürden en azından birinin pozitif olması	1 (0,5)	2 (1,1)

mITT = değiştirilmiş tedavi amacı

^a Grup C, ilk 16 haftada yüksek doz izoniazid ve prothionamid ile desteklenen SIRTURO, levofloksasin, klofazimin, etambutol ve pirazinamidden oluşan 40 haftalık tüm oral rejim (yoğun faz)).

^b Grup C, ilk 16 haftada yüksek doz izoniazid ve prothionamid ile desteklenen SIRTURO, levofloksasin, klofazimin, etambutol ve pirazinamidden oluşan 40 haftalık tüm oral rejim (yoğun faz)

^c Hastalar, hastayı olumsuz kılan ilk olaya göre sınıflandırıldı. Kontrol grubundaki 76. haftada olumsuz sonuç alan hastalardan 29'una tahsis edilen tedavide, kurtarma rejiminin bir parçası olarak SIRTURO'yu içeren bir tedavi değişikliği uygulandı..

Ölümlerin sıklığı, 132. Haftanın sonuna kadar tedavi grupları arasında benzerlik göstermiştir. 40 haftalık SIRTURO grubunda 11/211 (%5,2) hasta ölmüştür; en yaygın ölüm nedeni tüberküloza bağlı olmuştur (5 hasta). 40 haftalık aktif kontrol grubunda, bir kurtarma tedavisi kapsamında SIRTURO alan 29 hastanın 4'ü dahil olmak üzere 8/202 (%4,0) hasta ölmüştür; en yaygın ölüm nedeni, solunum patolojisine bağlı olmuştur. 40 haftalık SIRTURO grubu ve 40 haftalık aktif kontrol grubu arasında ölümcül advers olayların oranı bakımından ayarlanmış fark %1,2 idi [%95 GA (%-2,8; %5,2)]

Pediyatrik popülasyon

SIRTURO'nun bir arka plan rejimiyle kombinasyon halinde farmakokinetiği, güvenliliği ve tolere edilebilirliği, en azından rifampisin ve izoniazide dirençli *M. tuberculosis* kaynaklı doğrulanmış veya muhtemel pulmoner tüberkülozu olan 30 hastada tek kollu, açık etiketli, çok kohortlu bir Faz II çalışması olan C211 çalışmasında değerlendirilmiştir.

Pediyatrik hastalar (12 yaşından 18 yaşına kadar)

On beş hastanın medyan yaşı 16 (aralık: 14 ila 17 yaş), ağırlıkları 38 ila 75 kg, % 80'i kadın, % 53'ü Siyah, %33'ü Beyaz ve % 13'ü Asyalı idi. Hastalar, ilk 2 hafta boyunca günde bir kez 400

mg ve sonraki 22 hafta boyunca haftada 3 kez 200 mg olarak uygulanan SIRTURO ile 100 mg'lık tabletler kullanarak en azından 24 haftalık tedaviyi tamamlamıştır.

Başlangıçta kültür pozitif pulmoner tüberkülozu olan hasta alt kümesinde, bedakuilin içeren bir rejimle tedavi, 24. haftada % 75,0 (6/8 mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir hasta) negatif kültüre dönüşme ile sonuçlanmıştır.

Pediyatrik hastalar (5 yaşından 12 yaşına kadar)

On beş hastanın medyan yaşı 7 (aralık: 5 ila 10 yaş), ağırlıkları 14 ila 36 kg, % 60'ı kadın, % 60'ı Siyah, %33'ü Beyaz ve % 7'si Asyalı idi. Hastalar, ilk 2 hafta boyunca günde bir kez 200 mg ve sonraki 22 hafta boyunca haftada 3 kez 100 mg olarak uygulanan SIRTURO ile 20 mg'lık tabletler kullanarak en azından 24 haftalık tedaviyi tamamlamıştır.

Başlangıçta kültür pozitif pulmoner tüberkülozu olan hasta alt kümesinde, bedakuilin içeren bir rejimle tedavi, 24. haftada % 100 (3/3 mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir hasta) negatif kültüre dönüşme ile sonuçlanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Bedakuilin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı yetişkinlerde ve aktif tüberkülozu olan 5 yaş ve üzeri hastalarda değerlendirilmiştir. Bedakuiline maruziyet, sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında en azından rifampisin ve izoniazide dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kaynaklı pulmoner tüberkülozu olan hastalarda daha düşük bulunmuştur.

Pulmoner tüberkülozu olan yetişkin hastalarda 2 hafta boyunca günde bir kez 400 mg bedakuilin sonrasında ortalama (SD) C_{maks} ve EAA_{24sa} , ng·sa/mL, bedakuilin için sırasıyla 3060 (1124) ng/mL ve 41510 (15064) ng·sa/mL ve M2 metaboliti için sırasıyla 326 (135) ng/mL ve 7267 (3029) ng·sa/mL olarak bulunmuştur. 38 hafta boyunca haftada üç kez 200 mg bedakuilin sonrasında ortalama (SD) C_{maks} ve EAA_{168sa} , ng·sa/mL, bedakuilin için sırasıyla 1787 (666) ng/mL ve 168376 (74476) ng·sa/mL ve M2 metaboliti için sırasıyla 246 (103) ng/mL ve 39540 (17220) ng·sa/mL olarak bulunmuştur.

Emilim:

Maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}), tipik olarak dozdan sonra yaklaşık 5 saat sonra ulaşılır. C_{maks} ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) 700 mg tek doz ve 14 gün boyunca günde bir kez 400 mg'a kadar orantılı olarak artmıştır. Bedakuilinin yemek ile alımı, aç karnına uygulama ile karşılaştırıldığında bağıl biyoyararlanımı yaklaşık 2 kat arttırmıştır. Bu nedenle oral biyoyararlanımı arttırmak için yemekle alınmalıdır.

Dağılım:

Bedakuilinin plazma proteinlerine bağlanması insanlar dahil olmak üzere test edilen tüm türlerde $> \% 99,9$ 'dur. Aktif metaboliti olan M2'nin plazma proteinlerine bağlanması insanlarda en azından $\% 99,8$ 'di. Hayvanlarda bedakuilin ve M2, pek çok dokuya kapsamlı olarak dağılmıştır; ancak santral sinir sistemine geçiş düşüktür.

Biyotransformasyon:

CYP3A4, *in vitro* olarak bedakuilinin metabolizmasına ve M2'nin oluşumuna ve metabolizmasına dahil olan temel CYP izoenzimidir.

In vitro olarak bedakuilin test edilen CYP450 enzimlerinden (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 ve CYP4A) herhangi birinin aktivitesini anlamlı olarak inhibe etmemiştir ve CYP1A2, CYP2C9 veya CYP2C19 aktivitelerini indüklememiştir.

Bedakuilin ve M2, *in vitro* olarak P-gp substratları olmadığı bildirilmiştir. Bedakuilin *in vitro* olarak zayıf bir OCT1, OATP1B1 ve OATP1B3 substratı iken, M2'nin olmadığı gözlenmiştir. Bedakuilin *in vitro* olarak MRP2 ve BCRP substratı değildir; Bedakuilin ve M2, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ve MATE2 taşıyıcılarını *in vitro* olarak klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda inhibe etmemiştir. Bir *in vitro* çalışma ağızdan alımdan sonra bağırsakta ulaşılan konsantrasyonlarda bedakuilinin BCRP'yi inhibe etme potansiyelini göstermiştir. Klinik ilişkisi bilinmemektedir.

Eliminasyon:

Ön klinik çalışmalara dayanarak, uygulanan dozun yoğun kısmı feçeste atılır. Değişmeyen bedakuilinin üriner atılımı klinik çalışmalarda dozun $< \% 0,001$ 'i iken, değişmeyen etkin maddenin renal klerensinin anlamlı olmadığını göstermiştir. C_{maks} 'a ulaşıldıktan sonra bedakuilin

konsantrasyonları üç ekspanansiyel bir düşüş göstermektedir. Bedakuilin ve M2 ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 5 aydır (2 ila 8 ay arasında).

Bu uzun terminal eliminasyon fazı, muhtemelen bedakuilin ve M2'nin periferik-dokulardan yavaş olarak ayrılmasını yansıtmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Orta şiddette karaciğer yetmezliğine (Child-Pugh B) sahip 8 katılımcıda SIRTURO'nun tek doz çalışması, bedakuilin ve M2'ye maruziyetin (EAA_{672sa}) sağlıklı katılımcılarla karşılaştırıldığında %19 daha düşük olduğunu göstermiştir. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda doz ayarlaması gerekli görülmemiştir. Bedakuilin şiddetli karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

SIRTURO çoğunlukla normal böbrek işlevine sahip hastalarda araştırılmıştır. Değişmemiş bedakuilinin renal atılımı anlamlı değildir (< % 0,001).

Haftada üç kez SIRTURO 200 mg ile tedavi edilen tüberküloz hastalarının popülasyon farmakokinetik analizinde, kreatinin klerensinin (aralık: 40 ila 227 mL/dk), bedakuilinin farmakokinetik parametrelerini etkilemediği bulunmuştur. Bu sebeple, hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliğinin bedakuiline maruziyet üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkiye sahip olması beklenmemektedir. Ancak şiddetli böbrek yetmezliğine (kreatinin klerensi < 30 mL/dk) veya hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz gerektiren son aşama böbrek hastalığına sahip hastalarda, bedakuilin konsantrasyonları, böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı etkin madde absorpsiyonu, dağılımı ve metabolizmasının değişmesi nedeniyle artabilir. Bedakuilin plazma proteinlerine oldukça fazla bağlandığından, hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile plazmadan anlamlı şekilde uzaklaşması olası değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Tavsiye edilen ağırlığa dayalı doz rejimi ile tedavi edildiğinde, 5 yaşından 18 yaşına kadar olan ve 15 kg ile 30 kg'a kadar ağırlığa sahip pediyatrik hastalarda 24. haftada bedakuilinin (EAA_{168sa}) ortalama plazma maruziyetinin, 152 mcg * sa / mL (%90 tahmin aralığı: 54,3 ila 313 mcg * sa / mL) olacağı tahmin edilmiştir. 30 ila 40 kg ağırlığındaki pediyatrik hastalarda, 24. haftada bedakuilinin (EAA_{168sa}) ortalama plazma maruziyetinin yetişkin hastalara kıyasla daha

yüksek (ortalama: 229 mcg * sa / mL; %90 tahmin aralığı: 68,0 ila 484 mcg * sa / mL) olduğu tahmin edilmiştir. Tavsiye edilen ağırlığa dayalı doz rejimi ile tedavi edildiğinde, 5 yaşından 18 yaşına kadar olan ve 40 kg'dan daha fazla ağırlığa sahip pediyatrik hastalarda 24. haftada bedakuilinin (EAA_{168sa}) ortalama plazma maruziyetinin, 165 mcg * sa / mL (%90 tahmin aralığı: 51,2 ila 350 mcg * sa / mL) olacağı tahmin edilmiştir. Yetişkinlerde 24. haftada bedakuilinin (EAA_{168sa}) ortalama plazma maruziyetinin 127 mcg * sa / mL (%90 tahmin aralığı: 39,7 ila 249 mcg * sa / mL) olduğu tahmin edilmiştir.

5 yaş ve altındaki veya 15 kg ağırlığın altındaki pediyatrik hastalarda SIRTURO'nun farmakokinetikleri değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

SIRTURO ile tedavi gören tüberküloz hastalarının (yaş aralığı 18 ila 68) popülasyon farmakokinetik analizinde, yaştan bedakuilinin farmakokinetiklerini etkilemediği bulunmuştur. 65 ila 69 yaşındaki beş hastada sistemik bedakuilin maruz kalması, diğer yetişkinlerle benzerlik göstermiştir.

İrk:

SIRTURO ile tedavi gören tüberküloz hastalarının popülasyon farmakokinetik analizinde, bedakuiline maruziyetin diğer ırk kategorilerinden gelen hastalarla karşılaştırıldığında Siyahi hastalarda daha düşük olduğu bulunmuştur. Siyahi hastalardaki bu daha düşük bedakuilin maruz kalması, klinik çalışmalarda daha düşük etkililikle ilişkilendirilmemiştir ve doz ayarlaması gerekli değildir.

Cinsiyet:

SIRTURO ile tedavi edilen tüberküloz hastalarının popülasyon farmakokinetik analizinde, kadın ve erkekler arasında maruziyette klinik açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bedakuilin uygulaması ile hayvan toksikoloji çalışmaları farelerde 3 aya, sıçanlarda 6 aya ve köpeklerde 9 aya kadar gerçekleştirilmiştir. Sıçan ve köpeklerdeki plazma bedakuilin maruziyeti insanlarda gözlemlenen maruziyet ile benzer bulunmuştur. Bedakuilin, monositik fagositik sistem, iskelet kas, karaciğer, mide, pankreas ve kalp kasını kapsayan hedef organlardaki etkilerle bağlantılıydı. Monositik fagositik sistem üzerindeki etkiler dışında bu

toksisitelerin tamamı klinik olarak izlenmiştir. Tüm türlerin Monositik fagositik sisteminde, fosfolipidozis ile tutarlı olarak çeşitli dokularda pigment dolu ve/veya köpüklü makrofajlar görülmüştür. İnsanlardaki fosfolipidozisin anlamlılığı bilinmemektedir. Gözlemlenen değişikliklerin çoğu, uzun süreli günlük dozaj ve etkin maddenin plazma ve doku konsantrasyonlarındaki sonraki artışlarını takiben meydana gelmiştir. Tedavinin sona ermesinden sonra, toksisitenin tüm göstergeleri en azından kısmi düzelme ile iyi derecede düzelme göstermiştir.

Sıçan karsinogenezite çalışmasında erkeklerde 20 mg/kg/gün ve dişilerde 10 mg/kg/günlük yüksek dozlarda bedakuilin tümör insidanslarında tedaviyle ilgili herhangi bir artışı indüklememiştir. Bedakuilin faz II çalışmalarında pulmoner tüberkülozu olan hastalarda gözlemlenen maruziyetle (EAA) karşılaştırıldığında, yüksek dozlarda sıçanlardaki maruziyet (EAA), bedakuilin için erkeklerde benzer ve dişilerde 2 kat yüksek ve M2 için ise erkeklerde 3 kat yüksek ve dişilerde 2 kat yüksekti.

İn vitro ve *in vivo* genotoksisite testleri bedakuilinin herhangi bir mutajenik veya klastojenik etkiye sahip olmadığını göstermiştir.

Bedakuilin, dişi sıçanlarda değerlendirildiğinde fertilite üzerinde etkiye sahip değildir. Yüksek bedakuilin dozları ile tedavi edilen 24 erkek sıçanın üçü, fertilite çalışmasında yavru verememiştir. Bu hayvanlarda normal spermatojenez ve epididimite normal miktarda spermatozoa belirtilmiştir. 6 aya kadar bedakuilin tedavisi sonrasında testislerde ve epididimislerde yapısal anormallik görülmemiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda gelişim toksisite parametreleri üzerinde bedakuilinle ilgili etki gözlenmemiştir. Karşılık gelen plazma maruziyeti (EAA) insanlarla karşılaştırıldığında sıçanlarda 2 kat yüksektir. Sıçanlarda pre ve post natal gelişim çalışmalarında insanlara benzer maternal plazma maruziyetinde advers etki gözlenmemiş olup, yavrudaki maruziyet yetişkin insanlardakinden 3 kat yüksektir. Herhangi bir doz seviyesinde Bedakuilin ile maternal tedavinin, F1 jenerasyon hayvanların cinsel olgunlaşma, davranış gelişimi, çiftleşme performansı, fertilitesi veya üreme kapasitesi üzerinde bir etkisi yoktur. Sütle bedakuiline maruziyet sonrasında laktasyon sırasında yüksek doz gruplarındaki yavruarda kilo düşüşü gözlenmiş olup, bu kilo kaybının rahim içi maruziyetin bir sonucu olmadığı bildirilmiştir. Sütteki bedakuilin konsantrasyonları, maternal plazmada gözlemlenen maksimum konsantrasyondan 6 ila 12 kat daha yüksek olarak bulunmuştur.

Bir juvenil sıçan toksisite çalışmasında, iskelet kasında reversible (geri dönüşümlü), özefagusda reversible (geri dönüşümlü) ve dilde reversible (geri dönüşümlü) yaygın enflamasyon ve/veya dejenerasyon, reversible karaciğer hipertrofisi reversible (geri dönüşümlü) ve kortikomedüller renal mineralizasyon (maruziyetin sona ermesinden sonraki 8 hafta içinde erkeklerde kısmi iyileşme ve dişilerde iyileşme yok) gözlemleri için izlenen olumsuz etki seviyesi (NOAEL) 15 mg/kg/gün (maksimum doz 45mg/kg/gün) idi. NOAEL, erkeklerde ve kadınlarda bedakuilin için sırasıyla 13,1 ve 35,6 mcg.h/mL (~0,7x klinik doz) ve bedakuilinin N-monodesmetil metaboliti (M2) için 10,5 ve 16,3 mcg.h/mL (~1,8x klinik doz) plazma EAA_{24h} değerlerine karşılık gelmektedir.

Çevresel Risk Değerlendirmesi

Çevresel risk değerlendirme çalışmaları bedakuilinin, çevre açısından sürekli, biyoakümülatif ve toksik olma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 6.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Mısır nişastası

Hipromelloz

Polisorbat 20

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Silika, koloidal susuz

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kutuda 4 adet blister şerit (her şeritte 6 tablet içerecek şekilde). Tabletler alüminyum/alüminyum folyo blister ambalajdadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu tıbbi ürün çevreye yönelik risk teşkil edebilir. (bkz. bölüm 5.3).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir (bkz. Bölüm 5.3).

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/432

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.06.2017

Son yenileme tarihi: 20.06.2023

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ